

Over enkele weken komt de goedheilig man aan. Dan zal weer het bekende

Sinterklaas kapoentje te horen zijn. Dit is voor endocrinologen toch een wat wonderlijke strofe. Ik zal u de reden van deze verbazing uitleggen. Een kapoen is namelijk een haan waarbij de geslachtsdelen zijn verwijderd. Dit leidt tot opvallende veranderingen. De statige hanekam verdwijnt, groten deels het kraaien houdt op en voor culinair geïnteresseerden het vlees wordt fijner van smaak. Overeenkomstige gevolgen bij de mens waren al eeuwen bekend in de hoedanigheid van harembewaarder en sopraanzanger. Echter het was niet bekend waardoor de gevolgen van het verwijderen van de mannelijke klieren tot stand kwamen. In dit opzicht is de kapoen een belangrijk symbool in de endocrinologie. In 1849 deed Berthold namelijk het volgende experiment. Hij castrerde hanen en bracht de testikels vervolgens weer in de buikholte. Deze hanen veranderden niet in een kapoen. Het belang van deze observatie was dat Berthold veronderstelde dat de effecten van de testikels op de haan via het bloed tot stand kwamen (1). Vijftig jaar later, in 1905, introduceerde Starling het concept van hormonen. Hij stelde voor dat hormonen chemische boodschappers zijn die via het bloed getransporteerd worden van het orgaan, waar zij geproduceerd worden naar het orgaan waar zij hun effect uitoefenen (2). Zo treden de veranderingen van de kapoen op omdat door de verwijdering van de testikels geen mannelijk hormoon meer aan het bloed wordt afgegeven. Dit hormoon is noodzakelijk voor het in stand houden van de hanekam en het kraaien.

Bij de letterlijke interpretatie van Sinterklaas kapoentje komt de vraag dan ook op of dit betekent dat Sinterklaas verschijnselen heeft die doen denken aan die van een kapoen of vertaald in endocrinologische termen of Sinterklaas een tekort aan mannelijk hormoon heeft. Echter de algemene geldende karikatuur van Sinterklaas is een toonbeeld van mannelijkheid op oudere leeftijd. De opvallend weelderige baard sluit een tekort aan mannelijk hormoon uit. Hoe moeten we Sinterklaas kapoentje dan duiden? Van Dale's Groot Woordenboek der Nederlandse Taal redt zich eruit door te melden dat het kapoentje van Sinterklaas de schertsende bijbetekenis van deugniet heeft. Opvallend is de overeenkomst tussen deze interpretatie van kapoentje en het begrip belhamel waarmee in de oorspronkelijke betekenis een gecasteerde ram bedoeld wordt.

Ik houd de beschouwing over dit kinderliedje om u te introduceren in de concepten van de endocrinologie en de stofwisseling. Wat is endocrinologie? Endocrinologie is de wetenschap die zich bezig houdt met hormoon produ-

cerende organen, hormonen en de effecten van hormonen. Een bekend mechanisme van hormonale ziekten is dat er teveel of te weinig hormoon gemaakt wordt. Dit kan leiden tot extreme ziektebeelden. In het archief van onze afdeling is een foto van de reus van Rotterdam samen met enkele volwassen patiënten met dwerggroei. De reus van Rotterdam was 2 meter en 32 cm lang ten gevolge van een tumor die groeihormoon produceerde. De kleine patiënten waren slechts 90 centimeter lang door een afwezige groei-hormoon productie. Door betere diagnostiek en vroege behandeling komen zulke extreme uitingen van endocriene ziektes in Nederland gelukkig vrijwel niet meer voor. Vanuit het concept van hormonen van Starling kunnen we hormonen geven bij tekortschietende productie en hormoonproductie remmen bij overproductie van hormonen zodanig dat min of meer normale hormoon-effecten verkregen worden.

Endocriene ziekten ontstaan niet alleen door stoornissen in hormoonproductie maar ook door stoornissen in hormoongevoeligheid. Een hormoon is te interpreteren als een soort sleutel die een bepaald slot op een cel opent. Zo'n slot noemen we een receptor. Nadat een hormoon aan zijn receptor is gebonden en het slot als het ware wordt omgedraaid vinden er allerlei veranderingen plaats binnen de betreffende cel. Veranderingen in een receptor kunnen er toe leiden dat het slot beter of slechter geopend kan worden of in andere woorden dat een hormoon sterker of juist verminderd werkt. Een pregnant gelukkig zeldzaam voorbeeld hiervan zijn genetische mannen die als vrouw worden geboren. De oorzaak van deze endocriene ziekte begrijpen we goed omdat de receptor van het mannelijke hormoon zodanig veranderd is dat de receptor het mannelijke hormoon niet herkent. De patiënt ontwikkelt zich hierdoor met de uiterlijke kenmerken van een vrouw in plaats van die van een man. Een ander veelvoorkomend voorbeeld van hormoonongevoeligheid is die vorm van suikerziekte die op oudere leeftijd optreedt. Deze vorm van suikerziekte wordt met name veroorzaakt doordat insuline minder effectief is om de suiker uit het bloed op te laten nemen. De verhoogde bloedsuiker waarde is overigens niet het enige probleem van deze patiënten. Vaak hebben ze ook een te hoge bloeddruk, stoornissen in de vetstofwisseling en overgewicht. Tezamen vormen deze factoren een groot risico voor hart- en vaatziekten die zelfs bij 75% van deze patiënten optreden. Ouderdomssuikerziekte wordt dus vereenzelvigd met ongevoeligheid voor het hormoon insuline. Echter we kunnen tot nu toe bij de meeste patiënten geen afwijkingen aan de insuline receptor vinden. Bovendien we kunnen vanuit een gestoorde werking van insuline de complexe veranderingen van deze ziekte niet begrijpen. We begrijpen dus niet goed hoe deze ziekte tot stand komt. Op dit probleem ga ik straks nader in.

Suikerziekte is een stofwisselingsziekte. Wat wordt eigenlijk onder stofwisseling verstaan? Wetenschappers houden zich al eeuwen bezig met stofwisseling. Het was ze opgevallen dat hetgeen het lichaam verlaat een andere vorm en inhoud heeft dan hetgeen het lichaam tot zich heeft genomen. Onze wetenschappers concludeerden dat er dus sprake moest zijn van stofwisseling. In hun theorieën was de stofwisseling slechts beperkt tot opname en verbranding van voedsel, net als benzine die wordt verbrand in een auto. Later bleek echter dat er binnen het lichaam talloze processen plaatsvinden waarbij continu stoffen worden aangemaakt en afgebroken. Vanuit het perspectief van de stofwisseling is het lichaam dus niet een statisch geheel, maar een uiterst ingewikkeld, steeds veranderend perpetuum mobile, zoals Schrant het in zijn rede in 1862 alhier verwoordde (3). Of in andere woorden: u denkt wellicht dat u vandaag dezelfde persoon bent als gisteren, maar vanuit het perspectief van de stofwisseling bent u niet helemaal meer hetzelfde. Hormonen zorgen voor de aanpassing van het lichaam aan in- en uitwendige omstandigheden en variëren de afstelling van verschillende aspecten van de stofwisseling. Een voorbeeld van de aanpassingsmogelijkheden door hormonen is vasten. Indien het lichaam op het normale niveau zou doorfunctioneren zou de gezonde mens het vasten maar 40 dagen overleven. Echter ten gevolge van het vasten daalt het gehalte van schildklierhormoon in het bloed, waar door er minder eiwit wordt afgebroken (4). U kunt hierdoor het vasten niet 40, maar 60 dagen overleven. Een verlaagd schildklierhormoon gehalte kan ook het gevolg zijn van een schildklierziekte met een tekortschietende productie van hormoon. In dit geval is de patient traag, dik en kouwelijk. Deze patient moet behandeld worden met schildklierhormoon. De endocrinologie houdt zich dus enerzijds bezig met de rol van hormonen bij aanpassing van het lichaam aan wisselende omstandigheden, en anderzijds met ziekten die het gevolg zijn van overmatige of tekortschietende hormoonwerking.

Het concept van hormonen is van fundamenteel belang gebleken voor het begrip en de behandeling van veel endocriene ziektes. Het eerste hormoon, adrenaline, werd in 1901 ontdekt. Vervolgens was er een ware zegetocht van ontdekkingen van medische gezien zeer belangrijke hormonen, als insuline, schildklierhormoon, geslachtshormonen, bijnierhormoon, groeihormoon. Deze hormonen kwamen allen snel beschikbaar als medicijn voor diverse ziekten. Heeft de endocrinologie hiermee zijn hoogtijperiode gehad? Er zijn inderdaad mensen die denken dat na 19 Nobelprijzen alle problemen van endocriene en stofwisselingsziekten wel zijn opgelost. Echter een ziekte als ouderdomssuikerziekte geeft aan dat we met het traditionele denken over hormonen niet alle endocriene ziekten kunnen oplossen. Daarom wil ik de traditionele concepten van de endocrinologie ter discussie stellen. De titel van mijn rede is derhalve: *De conceptuele (r)evolutie in de endocrinologie*.

Ik licht dit graag toe aan de hand van een aantal uitgangspunten van het traditionele model van hormonen:

- 1 Hormonen worden alleen in traditionele endocriene klieren gemaakt
- 2 Hormonen zijn stoffen die als kant en klaar eindproduct worden geproduceerd
- 3 Hormonen worden door het bloed naar de plaats van werking vervoerd en oefenen hun invloed dus op afstand uit
- 4 Er is een fundamenteel verschil tussen hormonen en andere chemische boodschappers
- 5 En tenslotte: We kennen alle hormonen

Het eerste uitgangspunt van het traditionele endocriene model is: Hormonen worden alleen in de traditionele endocriene klieren gemaakt. Traditioneel worden de volgende hormoonproducerende organen onderscheiden. Als centrale regelkamer van de hormonen geldt de hypofyse, een klein kliertje van 5 gram gelegen midden in het hoofd, dat aangestuurd wordt door het erbovengelegen hersendeel, de hypothalamus. De hypothalamus en de hypofyse sturen via hormonen de hormoonproductie van de schildklier, de bijnieren en de geslachtsorganen aan. Daarnaast zijn er in de alvelesklier cellen die insuline maken. Het blijkt echter dat de andere organen ook chemische stoffen aan het bloed afgeven die aan de definitie van hormonen voldoen. Als voorbeeld noem ik het vetweefsel. Recent in 1994 werd ontdekt dat het vetweefsel een stof produceert, leptine, die aan het bloed wordt afgegeven en dat met name in de hersenen zijn werking uitoefent via binding aan een specifieke leptine receptor (5). Een belangrijke functie van leptine is de regulatie van de eetlust. Er zijn enkele extreem dikke patienten beschreven die geen leptine kunnen maken of die leptine niet kunnen herkennen, doordat de leptine receptor defect is (6, 7). Doordat leptine bij hen niet aanwezig is of niet herkend wordt door de hersenen, blijven zij maar dooreten. Leptine is een hormoon volgens het traditionele concept van de endocrinologie en vetweefsel is dus een endocrien orgaan. Hetzelfde geldt voor de andere organen als het hart, de lever, de nieren, de darmen, de cellen die de bloedvaten bekleden, etc. Al deze organen produceren hormonen die aan het bloed worden afgegeven en hun werking elders uitoefenen na binding aan specifieke receptoren. Er zijn dus veel meer endocriene organen dan die welke tot het traditionele werkterrein van de endocrinoloog gerekend worden. Echter het is wel opvallend dat er nauwelijks ziekten zijn gevonden die primair zijn toe te schrijven aan een te grote of te geringe productie van hormonen door deze nieuwe endocriene organen. Dit zou op drie manieren verklaard

kunnen worden. Wellicht zijn deze nieuwe hormonen zo belangrijk voor de biologie dat stoornissen ervan niet met het leven verenigbaar zijn. Het is echter ook mogelijk dat we tot nu toe dit soort ziektes niet herkend hebben. Tenslotte is het mogelijk dat we eigenschappen met ons meedragen die ons overgedragen zijn door de evolutie maar die niet meer zo belangrijk zijn. U hoeft in deze maar te denken aan de blinde darm.

Het volgende uitgangspunt dat ik ter discussie wil stellen luidt: Hormonen zijn stoffen, die als kant en klaar eindproduct worden geproduceerd. Tussen de cellen ligt bindweefsel. Van een bepaald soort bindweefsel molecuul kan het laatste stuk worden afgeknipt. Dit fragment functioneert dan opeens als een hormoon: endostatine (8). Dit hormoon bindt aan receptoren van de cellen die de bloedvaten bekleden en remt de groei van nieuwe bloedvaten. Hormonen als endostatine zijn van groot belang voor biologische processen als wondgenezing maar ook voor ziekten die gepaard gaan met de vorming van nieuwe bloedvaten zoals voorkomt bij kanker. Kortom hormonen worden niet altijd als kant en klaar eindproduct afgegeven door klieren maar kunnen ook geproduceerd worden als fragment van een moedermolecuul met een geheel andere functie.

Het derde uitgangspunt bij het concept van hormonen luidt: Hormonen worden door het bloed naar de plaats van werking vervoerd en oefenen hun invloed dus op afstand uit. Het blijkt dat vervoer door het bloed evenmin meer essentieel is voor hormonen. Hormonen kunnen namelijk hun werking ook uitoefenen binnen het orgaan dat het hormoon heeft geproduceerd. Een curieus voorbeeld hiervan is de cel in de alvleesklier die insuline maakt. Deze cel blijkt zelf ook receptoren voor insuline op zijn celoppervlak te hebben. Met andere woorden: deze insulineproducerende cel is gevoelig voor het hormoon dat zijzelf produceert: insuline. Recent is naar voren gekomen dat dit van betekenis kan zijn voor het ontstaan van ziekten. Met verbluffende moderne technieken is bij muizen de volgende proef gedaan: De receptor van insuline werd verwijderd op de cellen in de alvleesklier die insuline produceren maar niet in andere delen van het lichaam (9). Tot ieders verbazing ontstond bij deze muizen suikerziekte. Deze diertjes bleken opeens te weinig insuline te maken waardoor de bloedsuiker waarde te hoog werd. Dit bewijst dat hormonen niet per se via de bloedbaan vervoerd behoeven te worden maar dus zichtbaar ook van belang zijn voor het functioneren van de cellen die het hormoon produceren. Stoornissen in hormonale communicatie tussen of in een cel kunnen dus leiden tot ziekte: in dit geval tot suikerziekte bij de muis. Het is goed mogelijk dat dit soort mechanismen ook bij de mens tot ziekten kunnen leiden.

Het vierde uitgangspunt van het traditionele concept is: Er is een fundamenteel verschil tussen hormonen en andere chemische boodschappers. De grenzen

van het hormoonconcept zijn in de afgelopen tijd steeds verder vervaagd. Dat blijkt vooral als je met een moleculaire blik kijkt naar receptoren. Ik heb u al verteld dat hormonen hun effecten uitoefenen via binding aan specifieke receptoren. Ook vele andere chemische boodschappers die niet in het traditionele denken als hormoon worden aangemerkt binden aan receptoren. Nog opmerkelijker is het dat deze receptoren sterk lijken op de receptoren waaraan de klassieke hormonen zich binden. Zo'n groep receptoren noemen we een superfamilie (10). Ik geef u een voorbeeld: Groeihormoon stimuleert de groei bij kinderen door binding aan de groeihormoon receptor. Tot dezelfde familie van receptoren behoren de receptoren van bepaalde afweerstoffen die betrokken zijn bij de reactie op infecties. In het traditionele denken behoren de signaalstoffen van het afweersysteem tot het vakgebied van de immunologie maar het zijn wel degelijk hormonen. Vanuit moleculair opzicht zijn eigenlijk alle chemische boodschappers die via receptoren werken als hormonen te beschouwen. U denkt wellicht dat ik hiermee het territorium van de endocrinologie probeer te vergroten. Dit is echter geenszins het geval. De kracht van een instituut als het LUMC zit juist in de mogelijkheden tot samenwerking. Daarbij is het zinvol om allerlei concepten kritisch te bekijken want die kunnen een nodeloze beperking zijn. Zo is er vanuit het klassieke concept van hormonen geen reden om met een immunoloog te praten over groeihormoon. Maar als je fundamenteel onderzoek wilt doen naar de receptor van groeihormoon is het wel degelijk interessant om na te gaan wat je gezamenlijk kunt ontdekken. Deze verwantschap tussen afweerstoffen en groeihormoon gaat namelijk heel ver. Als je kijkt naar de gebeurtenissen in de cel na activatie van de receptoren is het zelfs heel moeilijk om de verschillen te zien tussen de effecten van groeihormoon en de afweerstoffen.

We zijn nog steeds bezig met de bespreking van het vierde uitgangspunt. Er is een fundamenteel verschil tussen hormonen en andere chemische boodschappers. De grenzen tussen hormonen en andere stoffen worden vager naarmate de kennis toeneemt. Zelfs vetzuren blijken nu een hormoonachtige werking uit te oefenen. Nadat vetzuren aan hun receptor zijn gebonden bindt de vetzuur receptor combinatie zich aan het erfelijke materiaal in de celkern (11). Vervolgens wordt het aflezen van de erfelijke eigenschappen van de cel beïnvloed waardoor de regulatie van de stofwisseling wordt veranderd. Vetzuren zijn dus niet alleen maar bouwstoffen of brandstoffen voor het lichaam maar functioneren ook als een hormoon. Ik ga niet verder in op de zeer ingewikkelde regulatie van de vetstofwisseling maar u weet dat voeding een zeer belangrijke factor is in de vetstofwisseling. Er wordt dan ook wel gezegd: elk pondje komt door het mondje. Amerikanen verwoorden dit iets anders: *We are what we eat*. Dit Amerikaanse gezegde heeft een diepere betekenis gekregen omdat vetzuren rechtstreeks ingrijpen in de

manier waarop erfelijk materiaal in de celkern wordt afgelezen. Je zou dan ook kunnen zeggen dat fast food werkt tot in de genen.

Maar er is nog meer aan de hand. Dit zal ik toelichten aan de hand van de vijfde uitgangspunt. We kennen alle hormonen. De grote successen van de endocrinologie in het verleden zouden inderdaad de indruk kunnen wekken dat alle hormonen bekend zijn. Niets is minder waar. Door nieuwe moleculaire technieken zijn er namelijk bij de mens al tientallen receptoren gevonden waarvan de bijbehorende hormonen nog onbekend zijn (12). Deze receptoren worden orphan receptoren genoemd. Orphan is het engelse woord voor wees. Kortom er bestaan veel sloten in het lichaam waarvan de sleutels nog zoek zijn. Het belang van deze orphan receptoren is dat zij bewijzen dat er nog talloze regelmechanismen zijn die wij niet kennen. Het humane genoom project zal hierop een grote invloed hebben. Het humane genoom project beoogt het gehele erfelijke materiaal van de mens in kaart te brengen. Dit project gaat in een ongekend tempo voort. Dit zal resulteren in een enorme hoeveelheid nieuwe genetische informatie binnen het bestek van enkele jaren. In feite start met deze ontrafeling van het humane genoom een nieuw tijdperk in de biologie en de geneeskunde. Het is te verwachten dat er nog meer orphan receptoren ontdekt zullen worden naarmate het humane genoom project meer genen van de mens in kaart brengt. Dit wordt ook geïllustreerd aan *C. elegans*, het wormpje waarvan alle genen inmiddels bekend zijn. Alleen al dit wormpje heeft honderden orphan receptoren (13). Het is niet waarschijnlijk dat de mens eenvoudiger in elkaar zit.

Orphan receptoren zijn geen obsessies van wereldvreemde biologen. Zij zijn nu al van zeer groot belang voor de klinische endocrinologie. Ik zal dit illustreren met twee voorbeelden. De productie van groeihormoon in de hypofyse staat onder invloed van verschillende hormonen uit de hypothalamus. Nu blijkt er een orphan receptor te zijn op de cellen die groeihormoon produceren. Er zijn al verschillende medicijnen die deze receptor activeren en de afgifte van groeihormoon stimuleren, hoewel het natuurlijke hormoon nog onbekend is (14). Zo is er ook een nieuwe generatie geneesmiddelen voor de behandeling van suikerziekte. Deze geneesmiddelen werken op de receptor waarvan pas recent is gebleken dat zij vetzuren binden als natuurlijk substraat zoals ik zojuist besprak. De chemische boodschapper die bindt aan de receptor werd pas duidelijk nadat de geneesmiddelen werkend op de receptor al waren ontwikkeld (11). Deze geneesmiddelen worden nu al door meer dan een miljoen Amerikanen gebruikt en hebben binnen een jaar na de introductie al een jaarmarkt van meer dan 1,5 miljard dollar. Kortom deze sloten zonder sleutel zijn een goudmijn voor de industrie. Het ligt in de lijn der verwachting dat de orphan receptoren nog meer verrassingen voor de endocrinologie in petto hebben.

Deze voorbeelden geven aan dat de ingrijpende veranderingen in het hormoonconcept de endocrinologie dus al veel nieuwe spectaculaire gezichtspunten heeft opgeleverd. Er is dus sprake van een conceptuele evolutie of misschien wel revolutie in de endocrinologie.

Ik vat de belangrijkste punten tot nu toe samen in de klassieke definitie zijn hormonen chemische boodschappers die door het bloed vervoerd worden van het orgaan waar zij geproduceerd worden naar het orgaan waar zij hun werking uitoefenen. Het blijkt dat niet alleen de klassieke endocriene organen maar in feite alle organen hormonen afgeven aan het bloed. Hormonen worden niet altijd als kant en klaar product gemaakt maar kunnen een fragment zijn van een ander molecuul. Een hormoon hoeft niet per se via de bloedbaan vervoerd te worden maar kan ook op een nabij gelegen cel of op de producerende cel zelf werken. Er zijn veel chemische boodschappers die niet tot de klassieke endocrinologie gerekend worden maar die in feite hormonen zijn. Tenslotte we kennen nog lang niet alle hormonen gezien de vele orphan receptoren.

Ondanks deze fascinerende ontwikkelingen kunnen we nog niet alle endocriene en stofwisselingsziekten begrijpen vanuit de huidige concepten van endocrinologie. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de suikerziekte bij oudere mensen, type 2 diabetes mellitus. Anders dan bij type 1 diabetes mellitus die vaak al bij jonge kinderen ontstaat is een verminderde insulineproductie bij deze patiënten niet de belangrijkste boosdoener. Het lijkt er eerder op dat insuline minder effectief werkt. Onderzoek aan insuline receptoren heeft echter geen verklaring opgeleverd. Daarvoor moeten we nog een stap verder gaan. We moeten bereid zijn om over de grenzen van hormonen heen te kijken.

Ik ben bij de bespreking van het traditionele concept met name ingegaan op recente moleculaire en cellulaire ontwikkelingen. Echter door de extreme complexiteit van de interacties tussen moleculen, cellen en organen kan het functioneren van het lichaam vaak niet voorspeld worden vanuit deze onderdelen afzonderlijk. Dit is net zo moeilijk als het voorspellen van de uitslag van een voetbalwedstrijd op basis van de eigenschappen van de 22 spelers. Deze onvoorspelbaarheid blijkt ook als men probeert op receptorniveau een verklaring te vinden voor ouderdomssuikerziekte. Ik vertelde u over de insuline resistentie bij deze suikerziekte. Insuline werkt met name op spieren en de verminderde werking van insuline zou dan ook veroorzaakt worden door een stoornis in spieren. Echter als je deze hypothese test blijkt er een probleem te zijn. Als de receptor voor insuline bij muizen in de spieren wordt uitschakeld waardoor insuline niet meer kan werken in de spieren ontstaan er veranderingen in het vetmetabolisme maar blijkt er geen suikerziekte te ontstaan (15). We hebben een moleculaire hypothese van insuline resistentie.

namelijk een stoornis in de spieren maar bij toetsing in een diermodel blijkt dit niet te kloppen. Dit komt omdat we niet beschikken over een blauwdruk van het lichaam. Daarom benaderen we elk probleem vanuit een modelmatige benadering van de werkelijkheid. Telkens moeten we dit model aanpassen als het onze bevindingen niet verklaart.

De oplossing van het raadsel van de ouderdomsdiabetes moet wellicht eerder gezocht worden op het niveau van het lichaam als geheel. De endocrinologie bestudeert de biologie niet alleen vanuit moleculen en cellen maar met name ook vanuit het gehele organisme. De functie van het hormonale stelsel is namelijk om de veelheid van cellen en organen binnen een organisme op elkaar af te stemmen zodat het lichaam als een geheel kan functioneren. In de vorige eeuw dacht men dat de stofwisseling gereguleerd werd door het zenuwstelsel. Door de opkomst van de endocrinologie verdween deze gedachte naar de achtergrond (16). Echter het komt nu steeds meer naar voren dat het zenuwstelsel toch belangrijke invloeden op de stofwisseling uitoefent via het autonome zenuwstelsel.

Wat is dit autonome zenuwstelsel? Het autonome zenuwstelsel is dat deel van het zenuwstelsel dat zeer belangrijke functies regelt buiten het bewustzijn om. Bijvoorbeeld als u opstaat uit bed blijft u staan. Gezien de zwaartekracht zou al uw bloed in uw voeten terecht komen ware het niet dat het autonome zenuwstelsel dit voorkomt. Dit autonome zenuwstelsel is niet alleen belangrijk voor de hartslag, de bloeddruk of de spijsvertering maar ook voor de stofwisseling. Als voorbeeld noem ik de syberische hamster. Dit diertje is zwaar in de zomer en verliest gewicht in de winter. Deze veranderingen in gewicht worden met name veroorzaakt door variaties in de omvang van het inwendige vet maar niet in die van het onderhuidse vet. Er zijn sterke aanwijzingen dat deze veranderingen in het binnenvet gestuurd worden via het autonome zenuwstelsel (17). Het vetweefsel van deze hamsters blijkt zenuwuitlopers van het autonome zenuwstelsel te bevatten waarbij mogelijk direct contact bestaat tussen vetcellen en zenuwuitlopers (17). Dit is een heel bijzondere bevinding omdat men altijd dacht dat alleen bloedvaten in het vetweefsel contact hadden met zenuwen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat het autonome zenuwstelsel belangrijk is voor de regulatie van de hoeveelheid lichaamsvet en bij de regulatie van de stofwisseling in vetweefsel (18). Een andere opvallende ontdekking was dat deze zenuwuitlopers in het vetweefsel in functionele verbinding staan met de hypothalamus (19). Zoals ik u vertelde, is de hypothalamus van eminent belang voor de aansturing van endocriene organen via de hypofyse. Dus het volgende beeld dringt zich op. De hypothalamus stuurt de stofwisseling aan op twee manieren: indirect via hormonen en direct via autonome zenuwen waarmee de cellen en organen in contact staan. Dit concept is mijns inziens de sleutel tot het begrijpen van complexe stofwisselingsziekten als ouderdomssuikerziekte.

In dit kader zijn ook opmerkelijke inzichten over de relatie tussen ondervoeding rond de geboorte en het ontstaan van ziektes later in het leven. Daarom wil ik met u de late gevolgen van de hongerwinter in de tweede wereldoorlog bespreken. In die periode was de dagelijkse inname van calorieën door volwassenen minder dan 1000 kcal per dag. Zij kregen per dag slechts 27% van de normale dagelijkse behoefte aan eiwit. Dit gold ook voor zwangere vrouwen (20). De ongeboren kinderen stonden dus bloot aan de slechte voedingstoestand van de moeders. Het blijkt nu dat kinderen die aan deze maternale ondervoeding blootgesteld waren tijdens de zwangerschap op 50-jarige leeftijd verstoringen hebben van hun glucose stofwisseling waarschijnlijk door een verminderde werking van insuline: een gestoord vetprofiel in het bloed hebben en dikker zijn (20). Uit deze resultaten van het hongerwinter onderzoek blijkt dat deze aandoeningen mogelijk een oorsprong hebben in de foetale periode of in het vroege leven. Wat is nu de verklaring voor deze afwijkingen? U moet bedenken dat de hersenen bij kleine babies nog lang niet uitontwikkeld zijn. Bij proefdieren blijkt de uiteindelijke vorm en functie van de hypothalamus afhankelijk te zijn van de voeding rond de geboorte (21). De gevonden afwijkingen bij de personen geboren rond de hongerwinter zouden dus kunnen samenhangen met een veranderde functie van de hypothalamus die als het ware rond de geboorte geprogrammeerd is voor de rest van het leven. Mogelijk stelt de hypothalamus bij ondervoeding rond de geboorte de stofwisseling in op kargheid voor de rest van het leven. Bij een overdaad aan voedsel krijgen deze mensen kennelijk eerder last van suikerziekte of vetzucht. Hoewel er nog veel onderzoek nodig is om dit verder te onderbouwen, ondersteunen deze waarnemingen de veronderstelling van het belang van de hypothalamus bij het aansturen van de stofwisseling. Het nieuwe concept van de regulatie van de stofwisseling is dan ook dat de stofwisseling geregeld wordt door verschillende mechanismen met name bestaande uit hormonen, locale factoren en het autonome zenuwstelsel.

De meeste patiënten met ouderdomssuikerziekte hebben overgewicht. Deze grote vetmassa is niet inert maar gaat bijvoorbeeld gepaard met een stimulatie van het autonome zenuwstelsel. Patiënten met ouderdomssuikerziekte produceren door hun grotere vetmassa meer leptine (22). Bij proefdieren activeert leptine via de hypothalamus het autonome zenuwstelsel (23). Er zijn inderdaad aanwijzingen dat de functie van de hypothalamus bij dikke mensen veranderd is (24). Het is goed mogelijk dat de stimulatie van het autonome zenuwstelsel bij overgewicht bijdraagt aan de verminderde werking van insuline bij ouderdomssuikerziekte. Deze vermindering van de werking van insuline kan niet begrepen worden vanuit het klassieke concept van de endocrinologie. Stimulatie van het autonome zenuwstelsel zou bovendien kunnen verklaren dat hypertensie en een verminderde werking van insuline vaak tegelijk voorkomen. De term suikerziekte bij ouderdomssuikerziekte is

dan eigenlijk geen goede naam, daar er meer sprake is van een gestoorde integratie van verschillende lichaamsfuncties dan van suikerziekte

Tenslotte zijn er aanwijzingen dat erfelijke factoren mee moeten spelen bij het ontstaan van ouderdomssuikerziekte. Hoewel het meeste onderzoek zich gericht heeft op het zoeken van mutaties rond de insuline receptor, kan het heel goed mogelijk zijn dat erfelijke afwijkingen buiten de insuline receptor, bijvoorbeeld in de hypothalamus of in andere kernen van het autonome zenuwstelsel, hierbij betrokken zijn. Dus het concept dat het autonome zenuwstelsel essentieel is bij het aansturen van de stofwisseling, opent nieuwe wegen voor onderzoek bij een ziekte als ouderdomsdiabetes.

U ziet dat de endocrinologie voor grote uitdagingen staat. Er zijn veel nieuwe ontwikkelingen die voor de gezonde en zieke mens hoogst relevant zijn. Hoe zou het endocrinologische onderzoek er idealiter uit moeten zien? Endocrinologie is een excellent voorbeeld van een wetenschap waarin fundamentele en klinische research in een interdisciplinair continuum kan en moet worden uitgevoerd. Hierbij zijn dwarsverbanden en grensoverschrijdende samenwerking belangrijk. Van eminent belang voor het slagen van de Nederlandse endocrinologie in de toekomst is verder een betere profilering naar buiten noodzakelijk. Het is nu namelijk voor bestuurders en buitenstaanders zeer moeilijk een overzicht over de research in de endocrinologie te verkrijgen. In Nederland is er vaak sprake van versnippering van basale en klinische groepen die zich met endocrinologie en stofwisseling bezighouden. Dit blijkt ook duidelijk uit het laatste Discipline rapport Geneeskunde van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (25). De endocrinologie kwam er bekaaid af doordat veel endocrinologisch onderzoek in ander onderzoek was ondergebracht. In dit kader is het ook belangrijk dat we binnen het LUMC de krachten op het gebied van stofwisseling en endocrinologie bundelen. Tenslotte, we moeten als endocrinologen duidelijk aan de maatschappij uitleggen waarom ons onderzoek van eminent belang is. Een goed voorbeeld hiervan is de actieve lobbying die diabetesorganisaties in Amerika naar de politiek hebben gedaan. Zij hebben hierbij duidelijk gemaakt welke epidemische vormen de ziekte aanneemt met een enorme morbiditeit en mortaliteit. Een van de recente inzichten in Amerika is bovendien dat ouderdomssuikerziekte nu wordt gezien bij kinderen. Dit heeft in korte tijd geresulteerd in aandacht van de Amerikaanse president. Het gevolg van dit optreden van de diabetesonderzoekers heeft vervolgens geleid tot een aanzienlijke verhoging van de hoeveelheid geld die door de National Institutes of Health voor diabetes zijn uitgetrokken. Dit toont aan dat profilering naar buiten kan leiden tot een versterking van de endocrinologie, ook in Nederland.

Ik heb met u tot nu toe gesproken over wetenschappelijke ontwikkelingen in de endocrinologie. Graag wil ik een aantal opmerkingen maken over de klinische taken van de internist-endocrinoloog. Er zijn endocriene ziekten die zeer veel voorkomen. Zo zijn er in Nederland alleen al enkele honderd duizenden patiënten met suikerziekte. Op basis van de beschikbare capaciteit is het niet mogelijk voor endocrinologen om al deze patiënten te behandelen. Deze zorg kan gelukkig ook goed door andere internisten en soms door huisartsen worden geleverd. De voorwaarde hierbij is evenwel dat de zorg betreffende endocriene ziektes zodanig gestructureerd is dat elke patient een optimale behandeling krijgt aangeboden. Ik vind het bij uitstek de taak van de internist-endocrinoloog deze zorg rond endocriene ziektes te structureren. Daarnaast zijn er endocriene ziekten die uitsluitend in centra met uitgebreide multidisciplinaire endocriene expertise behandeld dienen te worden. Ik denk hierbij aan hypofysetumoren en aan kwaadaardige ziekten van endocriene organen. Ik ben in dit kader dan ook zeer onder de indruk van de uitstekende samenwerking in Leiden met de chirurgische, neurochirurgische, nucleaire geneeskundige en andere afdelingen, waardoor wij patiënten met endocriene ziektes een behandeling op het hoogste niveau bieden.

Ik heb gesproken over endocriene concepten en de rol van hormonen bij ziekten. De verworvenheden van de endocrinologie zijn echter niet alleen van belang voor patiënten, maar de endocrinologie is overal. Ik geef u een aantal voorbeelden hoe hormonen onze maatschappij beïnvloeden. Zo gebruiken de meeste jonge vrouwen uit onze bevolking 14 miljoen vrouwen in totaal de anticonceptie pil, hormonen dus (26). In Nederland plast de veestapel per dag 5000 kilogram phyto-oestrogenen uit, afkomstig uit de verwerking van soja-producten in hun voeding. Deze phyto-oestrogenen zijn plantaardige producten die doordat ze binden aan de oestrogeen-receptor endocriene effecten kunnen uitoefenen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat deze hormoonachtige stoffen in het oppervlaktewater effecten hebben op de vruchtbaarheid van sommige vissoorten (26). Recent heeft u in de media de rel rond hormoonbehandeling van koeien kunnen lezen die overigens in Amerika is toegestaan. Tenslotte, in parfums worden tegenwoordig kunstmatige feromonen verwerkt. Feromonen zijn reukloze stoffen die door dieren en de mens worden afgescheiden en door receptoren van een klein orgaan in de neus worden waargenomen. Het blijkt dat feromonen leiden tot geslachts-specifieke veranderingen van gedrag, veranderingen in de functie van het autonome zenuwstelsel en van de afgifte van de hypofysehormonen die de geslachtsorganen beïnvloeden (27). We mogen aannemen dat sommige parfums niet alleen maar reuksensaties bij u oproepen.

Hoewel het concept van hormonen al bijna 100 jaar bekend is staat de endocrinologie nog steeds in volle bloei. Ik hoop u iets van mijn fascinatie voor de vele ontwikkelingen in de endocrinologie te hebben overgedragen.

Dames en Heren aan het einde van mijn rede wil ik graag enige woorden van dank uiten.

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Ik dank u, mijnheer de rector magnificus het College van Bestuur van de Universiteit Leiden alsmede de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het in mij gestelde vertrouwen maar ook voor het vertrouwen in de endocrinologie als wetenschap en in de kwaliteiten van de afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten.

Hooggeleerde Querido

In oktober 1948 stond u op deze plaats (28). U markeerde met uw rede niet alleen het begin van onze afdeling maar ook van de klinische endocrinologie in Nederland. Ik ben dan ook zeer vereerd dat u hier vandaag aanwezig bent. Ik beschouw het als een groot voorrecht een onderdeel te mogen zijn van de endocrinologische traditie in Leiden die u gestart hebt.

Hooggeleerde Meinders beste Edo

Beiden hebben we onze wortels liggen in Amsterdam. Beiden delen we het enthousiasme voor de interne geneeskunde. Beiden delen we de fascinatie voor de endocrinologie. Ik ben je dankbaar voor je steun in de afgelopen jaren en de wijze waarop je onze afdeling hebt geloodst door een moeilijke periode.

Hooggeleerde Sauerwein beste Hans

Als jonge dokter heb je geen overzicht over de mogelijkheden en risico's van een academische carrière. Een zeer belangrijke voorwaarde voor het slagen in de diverse beproevingen is een beschermengel. Je bent niet alleen mijn mentor maar ook geworden tot een vriend zonder wie ik hier niet had gestaan.

Hooggeleerde Toubert Hooggeleerde Wiersinga beste Jan en Wilmar

Een van de belangrijkste factoren die keuzebepalend zijn voor een leerling is de mogelijkheid om je met je leermeesters te kunnen identificeren. Ik

dank jullie voor de wijze waarop jullie mij de endocrinologie hebben geleerd en zal deze verder uitdragen.

Hooggeleerde Koster hooggeleerde Vreeken hooggeleerde van Leeuwen hooggeleerde Arisz hooggeleerde Briet hooggeleerde Speelman

Het was mij gegund onder u allen als leermeesters in de inwendige geneeskunde het vak te leren en uit te oefenen. Door uw verschillende persoonlijke stijlen en de verschillende stromingen en tijden in de interne geneeskunde die u vertegenwoordigde heb ik zeer veel geleerd. Met betrekking tot de structuur van de academische inwendige geneeskunde zijn er dus meerdere goede wegen die naar Rome leiden.

Dames en heren Medewerkers van de Afdeling Stofwisselingsziekten en Endocrinologie

Ik dank u voor de wijze waarop u mij in uw midden heeft opgenomen en voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik ben onder de indruk van de wijze waarop u de endocrinologie beoefent. Ons wacht een veelbelovende toekomst.

Weledele Dames en Heren Studenten

In de geschiedenis van een wetenschap is dat tijdperk het aantrekkelijkste waarin zij in volle groei en bloei verkeert (29). Het is dan ook een groot genoegen u deelgenoot te maken van de belangrijke aspecten van de endocrinologie en de inwendige geneeskunde.

Lieve vader en moeder lieve Kaki

Mijn gevoelens jegens jullie wil ik graag op een andere wijze dan in deze rede tot uitdrukking laten komen. Ik dank jullie voor de grote vrijheid waardoor ik mijn eigen keuzes kon maken en de nimmer aflatende steun die jullie betoonden bij deze keuzes.

Tenslotte waarde toehoorders ik dank u zeer voor het bijwonen van mijn voordracht.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 A A Berthold Transplantation der Hoden Arch Anat Physiol Wiss Med 1848 42 46
- 2 Starling E H On the chemical correlation of the functions of the body Lancet 1905,2 339 341
- 3 J M Schrant Over de empirische ontwikkeling van het ziektebegrip Redevoering uitgesproken ter aanvaarding van het hoogleeraarsambt aan de Hoogeschool van Leiden 17 oktober 1862
- 4 D F Gardner M M Kaplan C A Stanley R D Utiger Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation N Engl J Med 1979 300 579 84
- 5 Y Y Zhang R Proenca M Maffei M Barone L Leopold J M Friedman Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog Nature 1994 372 425 432
- 6 I S Farooqi S A Jebb G Langmack E Lawrence, C H Cheetman A M Prentice I A Hughes M A McCamish S O Rahilly Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency N Engl J Med 1999 341 913 5
- 7 K Clement C Vaisse N Lahlou et al A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction Nature 1998 392 398 401
- 8 M S O'Reilly T Boehm Y Singh et al Endostatin an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth Cell 1997 88 277 85
- 9 R N Kulkarni J C Bruning J N Winnay C Postic M A Magnuson C R Kahn Tissue specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes Cell 1999 96 329 339
- 10 C Carter Su L S Smit Signalling via JAK tyrosine kinases growth hormone receptor as a model Recent Progr Horm Res 1998 53 61 82
- 11 J Auwerx Review PPAR γ the ultimate thrifty gene Diabetologia 1999 42 1033 1049
- 12 J Gustafson Seeking ligands for lonely orphan receptors Science 1999 284 1285 6
- 13 C I Bargmann Neurobiology of the Caenorhabditis elegans genome Science 1998 282 2028 2033
- 14 C Y Bowers Growth hormone releasing peptides Cell Mol Life Sci 1998 54 1316 29
- 15 J C Bruning M D Michael J N Winnay T Hayashi D Horsch D Acili L J Goodyear C R Kahn A muscle specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance Molecular Cell 1998 2 559 669
- 16 V C Medvei A history of endocrinology The Hague MTP press Ltd 1983
- 17 T G Youngstrom and T J Bartness Catecholaminergic innervation of white adipose tissue in Siberian hamsters Am J Physiol 1995 265 R744 R751
- 18 T J Bartness and M Bamshad Innervation of mammalian white adipose tissue implications for the regulation of total body fat Am J Physiol 1998 275 R1399 R1411
- 19 M Bamshad V T Aoki M G Adkinson W S Warren T J Bartness Central nervous system origins of the suprachiasmatic nervous system outflow to white adipose tissue Am J Physiol 1998 275 R291 R299
- 20 A C J Ravelli Prenatal exposure to the Dutch famine and glucose intolerance and obesity at age 50 Thesis University of Amsterdam 1998
- 21 D I Philips Birth weight and the future development of diabetes A review of the evidence Diabetes Care 1998 21 (Suppl 2) B150 5
- 22 R V Considine M K Sinha M L Heiman et al Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese subjects N Engl J Med 1996 334 292 5
- 23 N Satoh Y Ogawa Y Numata et al Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus leptin induced increase in catecholamine secretion Diabetes 1999 48 1787 93
- 24 M Matsuda Y Liu S Mahankali et al Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans Diabetes 1999 48 1801 6
- 25 Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences Discipline Report on (Bio)Medical and Health Sciences Research in the Netherlands 1998
- 26 Gezondheidsraad Hormoonontregelaars in ecosystemen Den Haag Gezondheidsraad 22 juli 1999
- 27 L Monti Bloch C Jennings White D L Berliner The human vomeronasal system A review Ann N Y Acad Sci 1998 855 373 389

28. A. Querido De betekenis van de pathologische physiologie voor de geneeskunde. Universitaire Pers Leiden, 1948
29. A. Heynsius. Over het tegenwoordig standpunt der physiologie en haar verband met de geneeskunde. Redevoering ter aanvaarding van het hoogleeraarsambt aan de Hoogeschool te Leiden, Amsterdam, C.G. van der Post, 1866.